



www.fn.viamedica.pl

Krzysztof Dziewanowski, Radostaw Drozd, Miłosz Parczewski

Ośrodek Nefrologii i Transplantacji Nerek SPWSZ w Szczecinie

Dwa przypadki wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentek z przewlekłą chorobą nerek leczonych wieloletnią dializoterapią o dramatycznym przebiegu. Czy wszystko zrobiliśmy dla tych chorych?

Two cases of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease treated with long-term dialysis with dramatic course. Is everything we have done for these patients?

ABSTRACT

Typical bone complications in patients with impaired kidney are associated to the increased bone metabolism, caused by secondary hyperparathyroidism. In this report two cases of the advanced hyperparathyroidism in dialysed patients with end-stage kidney disease are presented. In both cases high bone turnover and dramatic course over the period of long-term follow-up was observed; in both patients multidirectional treatment was commenced including calcimimetics, however, the outcome of the therapy was proved

unsuccessful. Novel approach for the treatment of patients with end-stage kidney disease is necessary and may include both calcimimetics and/or vitamin D receptor activators.

At the same time we present hypothetical conception of treatment with paricalcitol connected with J_{131} which can caused non-operative involution of parathyroid gland. We should consider this idea, although it would require an appropriate course of synthesis and research.

Forum Nefrologiczne 2014, vol. 7, no 2, 97–101

Key words: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, J_{131} treatment

▶▶ Najczęstszym typowym powikłaniem kostnym u chorych z upośledzoną czynnością nerek jest osteodystrofia z nasilonym metabolizmem kostnym, spowodowana wtórną nadczynnością przytarczyc i manifestująca się morfologicznie jako *osteitis fibrosa* ◀◀

WSTĘP

Powikłania kostne u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddanych wieloletniej dializoterapii są częste i dotyczą wielu patologii. Osteodystrofia nerkowa obejmuje zmiany z nasiloną przemianą kostną, osłabionym metabolizmem (adynamiczna choroba kości, osteomala-

cja, osteopenia glinowa) oraz postacie mieszane związane z amyloidozą β_2 -mikroglobulinową. Różnicowanie poszczególnych postaci osteopatii jest trudne i zazwyczaj opiera się na ocenie bioptycznej kości. Najczęstszym typowym powikłaniem kostnym u chorych z upośledzoną czynnością nerek jest osteodystrofia z nasilonym metabolizmem kostnym, spowodowana

Adres do korespondencji:

dr hab. n med. Krzysztof Dziewanowski
Ośrodek Nefrologii i Transplantacji Nerek
SPWSZ w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin
tel.: 91 813 96 11
faks: 91 813 96 19
e-mail: krzysztof.dziewanowski@gmail.com

►►Rozpoznanie
ustala się na
podstawie typowego
obrazu klinicznego,
parametrów
biochemicznych
(iloczyn wapnia
i fosforu,
stężenie PTH),
charakterystycznych
zmian
radiologicznych,
niekiedy badania
bioptycznego
kości◄◄

wtórna nadczynnością przytarczyc i manifestująca się morfologicznie jako *osteitis fibrosa*. Wysokie stężenia parathormonu (PTH) w osoczu pobudzają aktywność osteoklastów oraz osteoblastów. Początkowe zmiany, charakteryzujące się zwiększeniem splecionego osteoidu, sugerującego wcześniejszą, zwiększoną resorpcję osteoplastyczną kości, można stwierdzić już niemal u połowy chorych z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) powyżej 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała. Przy niższych wartościach GFR stwierdza się zazwyczaj cechy zarówno przyspieszonego tworzenia, jak i resorpcji kości z postępującym zwiększeniem się włóknienia wewnątrzkościowego i zmniejszeniem mineralizacji kości. W miarę postępu tych zaburzeń (co szczególnie widoczne jest u części chorych poddanych wieloletniej dializoterapii) pojawiają się liczne objawy kliniczne, takie jak: nasilone bóle kostno-stawowe, zniekształcenia kostne, patologiczne złamania, zwłaszcza kręgosłupa, zwapnienia w tkankach miękkich i naczyniach, niekiedy w zastawkach serca i w płucach. U dzieci z reguły obserwuje się zahamowanie wzrostu. U niektórych chorych pojawia się kalcyfikacja z następową martwicą skóry na skutek zwapnienia małych i średnich naczyń tętniczych. Rozpoznanie ustala się na podstawie typowego obrazu klinicznego, parametrów biochemicznych (iloczyn wapnia i fosforu, stężenie PTH), charakterystycznych zmian radiologicznych, niekiedy badania bioptycznego kości. Zapobieganie i leczenie takich powikłań obejmuje: efektywną dializoterapię, właściwą ubogofosforanową dietę z ograniczeniem podaży białka do 0,8 g/kg mc. na dobę, stosowną podaż preparatów wapniowych i aktywnej postaci witaminy D₃, leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym (sewelamer lub węglan lantanu), a także kalcymimetyków — związków aktywujących receptory wapniowe w komórkach przytarczyc, co hamuje zarówno ich przyrost, jak i wydzielanie PTH [1]. W skrajnych przypadkach przy braku skutecznego efektu powyższego leczenia wykonuje się paratyroidektomię po wcześniejszej ocenie ultrasonograficznej i scyntygraficznej gruczołów [2–4]. Niekiedy jednakże takie postępowanie jest niewystarczające, czego dowodem są przedstawione niżej historie chorób pacjentek.

OPISY PRZYPADKÓW

Przedstawiono dwa przypadki bardzo zaawansowanej nadczynności przytarczyc z wyso-

kim obrotem kostnym o dramatycznym wieloletnim przebiegu, niestety mimo intensywnego wielokierunkowego leczenia oba zakończone niepomyślnie.

PRZYPADEK 1

Chora M.H., urodzona w 1951 roku, pod obserwacją ośrodka od lutego 1992 roku, kiedy to rozpoznano przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek wraz z zespołem nerczycowym, już w okresie niewydolności nerek (kreatynina 1,8 mg/dl z prawidłowymi wartościami poziomu Ca i P). Chora nie miała wykonanej biopsji nerki. W leczeniu stosowano steroidy i azatioprynę, nie uzyskując pełnej remisji. Od 1993 roku w terapii zastosowano dodatkowo niesterydowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory enzymu konwertującego — bez poprawy parametrów wydolności nerek. Przez cały ten okres pacjentka otrzymywała węglan wapnia i alfadiol. Nie oznaczono stężenia PTH. W czerwcu 1997 roku w badaniu ultrasonograficznym (USG) stwierdzono guz nerki lewej. Z tego powodu wykonano lewostronną nefrektomię. W badaniu histopatologicznym nerki stwierdzono dwa ogniska: *carcinoma clarcocellulare* (stadium I) oraz *carcinoma papillare* (stadium II). Po operacji nastąpiła progresja niewydolności nerek (kreatynina 3 mg/dl, GFR 23 ml/min). Jednocześnie u chorej wystąpiło obniżenie nastroju, negatywne nastawienie do dalszej diagnostyki i leczenia oraz systematycznej kontroli ambulatoryjnej. W końcu grudnia 2000 roku pacjentka zgłosiła się z objawami schyłkowej niewydolności nerek, wymagała w trybie pilnym leczenia hemodializą. W czasie przewlekłej dializoterapii niezdyscyplinowana przewadniała się, nie stosowała diety z ograniczeniem potasu i fosforu. Nie wyrażała też zgody na przeszczepienie nerki. W leczeniu poza lekami hipotensyjnymi otrzymywała preparaty wapnia i witaminy D₃ (Alfadiol 0,25 µg i Calperos 3 g/dobę). W lipcu 2003 roku stężenie PTH wynosiło 856 pg/ml. W badaniu USG tarczycy stwierdzono w sąsiedztwie górnego bieguna lewego płata przytarczycę o średnicy 6,3 mm. Na proponowaną dalszą diagnostykę (scyntyografię) oraz leczenie operacyjne chora nie wyraziła zgody. W tym czasie postępowało znaczne wyniszczenie pacjentki, chora straciła na wadze około 15 kg, pojawiły się dolegliwości bólowe kręgosłupa odcinków piersiowego i lędźwiowego. Zmieniała się też sylwetka chorej, pojawiła się kyfoza. Pacjentka nadal nie wyrażała zgody na leczenie operacyjne gruczolaka przytarczyc, nie zgadzała się również na hospi-



Rycina 1. Kośćec klatki piersiowej chorej M.H. (przypadek 1 — 2009 r.)



Rycina 2. Kośćec klatki piersiowej chorej S.I. (przypadek 2 — 2006 r.)

talizację w celu włączenia do leczenia kalcimetyków oraz sewelameru. W lutym 2009 roku wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej z oceną dolnej części szyi, która wykazała powiększoną tarczycę, a w jej prawym płacie dwie uwapnione struktury o średnicy 0,5 i 0,9 cm, zaś w lewym — zmianę ogniskową o średnicy 0,6 cm. W płucu lewym zaobserwowano guzek o średnicy 0,4 cm. W śródpiersiu ani we wnękach płuc nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych. W badaniu zwracały uwagę liczne zmiany w żebrach przedstawiające się jako zniekształcenia z odczynem wytwórczym w otoczeniu, co mogło odpowiadać przebytym złamaniom. Widoczne były także zmiany w trzonach kręgów Th8–L1, mogące odpowiadać złamaniom w przebiegu osteoporozy (ryc. 1 i 2). Pacjentka nadal nie wyrażała zgody na leczenie operacyjne gruczolaków przytarczyc. Od lutego 2009 roku leczono ją cynakalcetem, sewelamerem (po wyrażeniu zgody na hospitalizację). Nie uzyskano poprawy klinicznej i biochemicznej (stężenie PTH > 3000 pg/ml, fosforu w granicach normy). Chora zmarła w listopadzie 2009 roku z objawami postępującej niewydolności oddechowej i krążenia.

PRZYPADK 2

Chora S.I., urodzona w 1953 roku. W wieku 6 lat przeszła zabieg usunięcia prawej nerki z powodu wodonercza. W 1973 roku po raz pierwszy postawiono u niej diagnozę przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia lewej nerki. Dziesięć lat później rozpoznano przewlekłą niewydolność tej nerki. W 1985 roku

rozpoczęto leczenie dializą pozaustrojową. W maju 1985 roku przeszczepiono nerkę od zmarłego dawcy, w lipcu tego samego roku usunięto graft z powodu braku funkcji. W lutym 1992 roku u chorej przeprowadzono resekcję tarczycy z powodu nadczynności, w tym samym roku (w lutym i w kwietniu) wykonano dwukrotnie paratyroidektomię.

Usunięcia przytarczyc wykonano każdorazowo na podstawie badań USG i scyntygrafii. W tym okresie w ośrodku autorów nie wykonywano jeszcze rutynowo oznaczenia stężenia PTH. W kwietniu 2002 roku miało ono wartość 2150 pg/ml (pierwsze oznaczenie), poziom wapnia i fosforu we krwi w granicach normy. W badaniu USG stwierdzono w kikucie prawego płata tarczycy guzek sugerujący powiększoną przytarczycę, co skłoniło autorów do wykonania kolejnej, trzeciej paratyroidektomii. Nie uzyskano efektu istotnego obniżenia stężenia PTH (500 pg/ml). W sierpniu 2005 roku doszło do patologicznego złamania obu szyjek kości udowych. Wykonano protezoplastykę prawego stawu biodrowego, a po trzech tygodniach lewego stawu biodrowego. W tym czasie stężenie PTH przekraczało 1500 pg/ml, zaś w 2006 wynosiło powyżej 2000 pg/ml. Wykonano badanie CT szyi i klatki piersiowej, w którym stwierdzono guzek ulegający wzmocnieniu kontrastowemu o wymiarach 23×15 mm w śródpiersiu do przodu od aorty wstępującej oraz rozsiane zmiany osteolityczne w żebrach odpowiadające nadczynności przytarczyc i zmiany o charakterze litym (gęsty płyn) w obrębie stawów mostkowo-obojczykowych, większy po stronie prawej. Badaniem

►► Kalcymimetyki są dość skuteczne, lecz mimo zwiększonej dawki działają głównie wtedy, gdy stężenie PTH nie przekracza 1000 pg/ml. Przy wyższych poziomach postępowaniem z wyboru jest paratyroidektomia◀◀

scyntygraficznym potwierdzono zmiany w śródpiersiu. W czerwcu 2006 roku chorą przekazano do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej AM w Warszawie, gdzie została poddana leczeniu operacyjnemu guza śródpiersia (czwarta paratyroidektomia). Po usunięciu guza uzyskano spadek PTH do prawie 300 pg/ml. We wrześniu 2006 roku stężenie PTH ponownie wzrosło — powyżej 1500 pg/ml przy prawidłowych wartościach gospodarki wapniowo-fosforanowej. W ostatnim okresie chora przyjmowała cynakalcet w dawce 30 mg, a następnie 60 mg/dobę — bez efektu. W grudniu 2006 roku chora zmarła. Przyczyną zgonu (jak u poprzedniej pacjentki) była postępująca niewydolność oddechowo-kръżeniowa.

DYSKUSJA

Z przedstawionych dwóch przypadków pacjentek wynika, iż mimo nowoczesnego leczenia w niektórych przypadkach lekarze są bezradni i nie mogą efektywnie zahamować progresji wtórnej nadczynności przytarczyc u takich chorych. Kalcymimetyki są dość skuteczne, lecz mimo zwiększonej dawki działają głównie wtedy, gdy stężenie PTH nie przekracza 1000 pg/ml. Przy wyższych poziomach postępowaniem z wyboru jest paratyroidektomia [5–8]. Sytuację komplikuje się, gdy chory odmawia z różnych przyczyn zgody na powyższą operację lub gdy funkcje usuniętych przytarczyc przyjmują ogniska ektotropowe (jak było to u jednej z pacjentek). Można by rozważyć, czy połączenie cynakalcetu z izotopem (np. J_{131}) mogłoby w takich przypadkach pomóc◀◀

►► Można by rozważyć, czy połączenie cynakalcetu z izotopem (np. J_{131}) mogłoby w takich przypadkach pomóc◀◀

w przytarczycach, a J_{131} jako izotop mogący spowodować ich inwolucję. Wcześniej można próbować osłabić jodochwytność samej tarczycy przez zastosowanie preparatów jodowych (np. płynu Lugola). Takie połączenie można by również zastosować w innych patologiach przytarczyc (np. w pierwotnym nowotworze tego gruczołu).

Problemem jednakże jest fakt, iż cynakalcet ma aktualnie doustną formę podawania, jak również to, iż receptory wapniowe zlokalizowane są również (choć w mniejszości) w innych narządach. Dlatego w chwili obecnej trudno powiedzieć, czy zastosowanie takiego połączenia (jeśli w ogóle udałoby się je stworzyć) nie spowodowałoby nieprzewidzianego działania ubocznego. Wydaje się jednak, iż jest to koncepcja warta doświadczalnego sprawdzenia, oczywiście po uzyskaniu zgody i przy współpracy z firmą Amgen, która aktualnie posiada prawa własności, produkcji i dystrybucji cynakalcetu.

Od kilku lat pojawił się na rynku, w tym również w Polsce, inny lek stosowany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Jest to paricalcitol — wybiórczy aktywator receptorów witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) w przytarczycach, nie wpływa on natomiast na receptory VDR w jelitach. Stosuje się go jedynie w postaci iniekcji dożylnych [9]. Być może połączenie tego leku z J_{131} byłoby bardziej realne i korzystniejsze dla chorych niż ewentualna synteza J_{131} z cynakalcetem. Wymagałoby to oczywiście stosownej syntezy i badań klinicznych przy akceptacji i współpracy z firmą macierzystą.

STRESZCZENIE

Typowe powikłania kostne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wiążą się między innymi z podwyższonym metabolizmem kostnym, spowodowanym wtórną nadczynnością przytarczyc. W pracy przedstawiono dwa przypadki zaawansowanej wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentek dializowanych ze schyłkową chorobą nerek. W obu przypadkach zaobserwowano wysoki obrót kostny i dramatyczny przebieg w okresie długoterminowej obserwacji mimo wielokierunkowego leczenia (sewelamer, kalcymimetyki, paratyroidektomia). Na

podstawie przypadków przedstawiono hipotetyczną koncepcję przyszłościowych prób leczenia takich pacjentów paricalcitem połączonym z J_{131} (po wcześniejszym zablokowaniu jodochwytności tarczycy preparatami jodu) w celu nieoperacyjnej inwolucji przytarczyc. Idea ta jest warta rozważenia, chociaż wymaga sprawdzenia możliwości wykonania stosownej syntezy i ewentualnych dalszych wielokierunkowych prób doświadczalnych oraz klinicznych.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 2, 97–101

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, wtórna nadczynność przytarczyc, leczenie J_{131}

1. Wolf M., Shah A., Gutierrez O. i wsp. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 1004–1008.
2. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 4: 913–921.
3. Nowicki M. Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2: 222–226.
4. Nowicki M. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek. W: Rutkowski B., Durlik M. (red.). *Praktyczny poradnik rozpoznawania i leczenia zaburzeń wapniowo-fosforanowych u pacjentów z niewydolnością nerek. Przewlekła choroba nerek od rozpoznania do transplantacji, Konsultant Krajowy w Dziedzinie Nefrologii.* Gdańsk 2009; 3–48.
5. Drueke T., Martin D., Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1828–1839.
6. Maberti F., Saha H., Neyer U. i wsp. The Pan-European ECHO Study Investigator Group K/DOQI target achievement is improved with cinacalcet (Mimpara/Sensipar) in clinical practice. Presented at: European Renal Association, European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) XLV Congress; May 10–13, 2008; Stockholm, Sweden.
7. Messa P., Macario F., Yaqoob M. i wsp. The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1718–1725.
8. Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S.: Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek — uaktualnione. *Nephrol. Dial. Pol.* 2007; 11: 6.
9. Matuszkiewicz-Rowińska J., Kulicki P. Selektynni antagoniści receptora dla witaminy D w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Nephrol. Dial. Pol.* 2012; 16: 175–177.